

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Tratamento cirúrgico do Carcinoma Hepatocelular

Maria Judite de Abreu Coutinho de Antas
Martins

M

2021



Tratamento cirúrgico do Carcinoma Hepatocelular

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Artigo de revisão bibliográfica

Autora: Maria Judite de Abreu Coutinho de Antas Martins

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Endereço eletrónico: up201304079@edu.icbas.up.pt / jujuantas@hotmail.com

Orientadora: Dra. Raquel da Inez Correia

Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral no Centro Hospitalar Universitário do Porto

Assistente do Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Afiliação: Hospital Geral de Santo António – Centro Hospitalar Universitário do Porto

Coorientadora: Prof. Doutora Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedroto

Assistente Graduada Sénior de Gastroenterologia no Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professora Catedrática Convidada do Instituto de Ciências Biomédica Abel Salazar da Universidade do Porto

Afiliação: Hospital Geral de Santo António – Centro Hospitalar Universitário do Porto

Assinatura do Estudante

Maria Jucile de Abreu Coutinho de Azevedo Martins

Assinatura do orientador

Raquel de Sant'Ana

Assinatura do coorientador

Isabel Cordeiro de Azevedo

Dedicatórias

Aos seis lá de casa, que me acompanharam e apoiaram continuamente durante esta jornada.

Aos meus amigos, que sempre me incentivarem em momentos difíceis.

Agradecimentos

Um profundo agradecimento à Dra. Raquel Correia pelo acompanhamento e orientação constantes, pela partilha de conhecimento e pelas palavras de encorajamento. Um sincero obrigada.

À Professora Doutora Isabel Pedroto por ter aceite fazer parte deste projeto.

Resumo

O Carcinoma Hepatocelular (CHC), representa 90% das neoplasias primárias do fígado. Globalmente é a sexta neoplasia mais frequente ocupando o terceiro lugar de mortes relacionadas com cancro. É a principal causa de morte em doentes com cirrose.

O principal fator de risco do CHC é a cirrose hepática e são múltiplas as suas possíveis etiologias.

O tratamento do CHC pode ser dividido em terapias com intenção curativa tais como, a ressecção hepática, o transplante hepático e a ablação e terapias não-curativas que incluem terapias loco-regionais e sistémicas.

A ressecção cirúrgica está recomendada como tratamento de escolha em doentes com CHC solitário sem cirrose ou em doentes selecionados com cirrose compensada. A sua indicação depende de múltiplos fatores. Associa-se a uma elevada taxa de recidiva tumoral, sendo esta a sua maior desvantagem. A ressecção minimamente invasiva por laparoscopia apresenta múltiplas vantagens quando comparada a cirurgia laparotómica. A cirurgia assistida por robótica, quando comparada à cirurgia laparoscópica tem ganho maior utilidade particularmente em lesões de grandes dimensões e situadas em segmentos posteriores do fígado. O seu custo elevado é a sua principal desvantagem. O papel da cirurgia laparoscópica e robótica do CHC continua em expansão.

O transplante hepático (TH) é o tratamento de escolha em doentes com cirrose descompensada e/ ou com hipertensão portal (HTP) clinicamente significativa. Apresenta a vantagem de oferecer tanto a cura da doença neoplásica como simultaneamente a cura de disfunção hepática subjacente e é a modalidade mais eficaz em prevenir a recidiva intra-hepática. A escassez de dadores é o que mais limita a sua aplicação.

A ablação é uma terapia loco-regional e, frequentemente, faz parte do plano de tratamento em doentes em lista de transplante como terapia em ponte.

Esta dissertação pretende desenvolver uma revisão da bibliografia disponível com o objetivo de compreender e definir a abordagem no tratamento cirúrgico do CHC, quais são as suas indicações atuais, as técnicas e o acesso disponível, desde a cirurgia convencional (laparotómica), à abordagem minimamente invasiva (laparoscópica e robótica). Pretende-se ainda focar nos seus resultados de morbimortalidade associada ao procedimento, assim como resultados oncológicos descritos na literatura.

Palavras chave: Carcinoma hepatocelular / Transplante hepático / Ressecção Hepática / Ressecção laparoscópica hepática / Ablação por Radiofrequência

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) represents 90% of primary liver cancers. Globally, it is the sixth most common cancer, ranking third in cancer-related deaths. HCC is the leading cause of death in patients with cirrhosis.

The main risk factor for HCC is liver cirrhosis and there are multiple aetiologies in which cirrhosis can arise.

The treatment of HCC can be divided into therapies with curative intent such as liver resection, liver transplantation and ablation and non-curative therapies including loco-regional and systemic therapies.

Surgical resection is recommended as the treatment of choice in patients with solitary HCC without cirrhosis or in selected patients with well compensated cirrhosis. Indication depends on multiple factors. It is associated with high rates of tumour recurrence, which serves as its greatest disadvantage. Minimally invasive resection by a laparoscopy approach has multiple advantages when compared to open surgery. Robotic assisted surgery, when compared to a laparoscopic approach, has gained greater use particularly in large-sized tumour lesions located in the posterior segments of the hepatic tissue. Its high cost is the biggest disadvantage. The role of laparoscopic and robotic surgery in HCC continues to expand.

Liver transplantation is the treatment of choice in patients with decompensated cirrhosis and / or clinically significant portal hypertension. It offers the advantage of curing both the tumour and the underlying liver disease and it is the most effective way in preventing intrahepatic recurrence. The most limiting factor is the scarcity of donors.

Ablation is a locoregional therapy and is often part of the treatment plan for patients on a transplant list as bridging therapy.

Through the available bibliography, this dissertation aims to understand and define the approach in the surgical treatment of HCC: what are the current indications, the techniques and the available access, from conventional surgery (laparotomy) to a minimally invasive approach (laparoscopic and robotic). It also intends to focus on the morbidity and mortality results associated with the procedure as well as the oncology results described in the literature.

Keywords: Hepatocellular carcinoma / Liver transplant/ Liver resection/ Laparoscopic liver resection / Radiofrequency ablation

Lista de Abreviaturas

AASLD-*Association for Study of Liver Diseases*
AFP-Alfa-fetoproteína
AMO-Ablação por micro-ondas
ARF-Ablação por radiofrequência
BCLC- *Barcelona Clinic Liver Cancer*
CHC- Carcinoma hepatocelular
CLIP- *Cancer of the Liver Italian Program*
EASL-EORTC- *European Association for the Study of Liver-European Organization for Research and Treatment of Cancer*
EASL-*European Association for the Study of Liver*
ECOG-*Eastern Cooperative Oncology Group*
FLR-*Future liver remnant*
HTP- Hipertensão portal
LI-RADS- *Liver Imaging Reporting And Data System*
MELD- *Model For End-Stage Liver Disease*
NAFLD-*Nonalcoholic fatty liver disease*; Doença hepática gordurosa não alcoólica
NASH-*Non-alcoholic steatohepatitis*; Esteatohepatite não-alcoólica
OMS- Organização Mundial de Saúde
PEI-*Percutaneous ethanol injection*; Injeção percutânea de etanol
RMN-Ressonância Magnética Nuclear
TACE- *Transarterial chemoembolization*; Quimioembolização transarterial
TARE- *Transarterial Radioembolization*; Radioembolização transarterial
TC-Tomografia Computorizada
TH- Transplante hepático
TNM-Tumor, Node, Metastasis
UNOS- *United Network for Organ Sharing*
VHB-Vírus da Hepatite B
VHC-Vírus da Hepatite C

índice

1.	Introdução	1
2.	Objetivos e metodologia	2
3.	Epidemiologia	3
4.	Fatores de risco	3
5.	Prevenção	4
6.	Rastreio.....	5
7.	Apresentação clínica	6
8.	Diagnóstico	7
9.	Estadiamento:	8
10.	Tratamento.....	9
10.1.	Resseção hepática.....	9
10.1.1.	Resseção por acesso minimamente invasivo	11
10.2.	Transplante hepático	13
10.3.	Ablação loco-regional	16
10.4.	Abordagem da recidiva	18
10.5.	Abordagem do doente com CHC avançado não elegível a tratamento curativo	19
11.	Considerações finais.....	20
12.	Referências bibliográficas	22
13.	Apêndice.....	31

Lista de figuras

Figura 1: Estadiamento e tratamento de acordo com o sistema BCLC.

Lista de tabelas

Tabela 1: Classificação de Child-Pugh da severidade da hepatopatia.

1. Introdução

O CHC representa 90% das neoplasias primárias do fígado.^{1,2} Globalmente é a sexta neoplasia mais frequente, ocupando o terceiro lugar de mortes relacionadas com cancro e é a principal causa de morte em doentes com cirrose.³ O principal fator de risco é a cirrose hepática cuja etiologia varia, desde causas víricas a não-víricas e genéticas.⁴

O tratamento do CHC pode ser dividido em terapêuticas com intuito curativo, tais como a resseção hepática, o TH e a ablação e em terapêuticas não-curativas (loco-regionais e sistémicas).⁵

Em parte devido à eficácia limitada de tratamentos alternativos, a abordagem cirúrgica permanece a base do tratamento de CHC e em doentes selecionados pode representar a única oportunidade de cura a longo prazo.⁵

Atualmente, a resseção hepática e o TH representam as opções disponíveis para o tratamento cirúrgico. Uma seleção cuidadosa dos doentes tendo em conta as características tumorais e a sua extensão, a avaliação do grau de disfunção hepática subjacente e as suas repercussões bem como as restantes comorbilidades, representam elementos essenciais na determinação da estratégia de tratamento.⁶

A implementação de cirurgia minimamente invasiva representa uma forma segura e eficaz de tratamento de CHC, com resultados comparáveis, e por vezes superiores, aos alcançados por uma abordagem laparotómica.^{7,8,9,10}

As terapias loco-regionais podem ser integradas no tratamento cirúrgico como tratamento em ponte, *downsizing* e *dowstaging* de forma a estender a intervenção cirúrgica a outros estadios de CHC.¹¹

2. Objetivos e metodologia

Esta dissertação pretende desenvolver uma revisão da bibliografia disponível com o objetivo de compreender e definir a abordagem do tratamento cirúrgico do CHC: quais são as suas indicações atuais, as técnicas e o seu acesso disponível, desde a cirurgia convencional (laparotómica), à abordagem minimamente invasiva (laparoscópica e robótica). Pretende ainda rever os resultados de morbimortalidade associada aos procedimentos e os resultados oncológicos descritos na literatura.

A pesquisa bibliográfica de artigos incluiu a utilização da plataforma *online* MEDLINE-PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) utilizando as seguintes palavras-chaves: Hepatocellular carcinoma / Liver transplant/ Liver resection/ Laparoscopic liver resection / Radiofrequency ablation de forma isolada ou combinada.

Foram selecionados e analisados artigos em língua inglesa e portuguesa, num intervalo de tempo preferencialmente de 20 anos (2000-2020), período este que apresenta uma evolução significativa do tratamento cirúrgico do CHC. Foram também considerados artigos de data anterior à estipulada por ainda se revelarem relevantes na atualidade. Foram incluídos artigos de investigação originais e artigos de revisão quando se mostraram ser pertinentes com a temática abordada. Foram consultadas também as guidelines mais recentes, referentes ao estadiamento e classificação do CHC.

3. Epidemiologia

O CHC, representa 90% das neoplasias primárias do fígado.¹ Globalmente é a sexta neoplasia mais frequente ocupando o terceiro lugar de mortes relacionadas com cancro. É a principal causa de morte em doentes com cirrose.³ A incidência tem vindo a aumentar numa escala global. Entre 1990 e 2015, houve um aumento de 75% de novos casos diagnosticados, devido principalmente ao envelhecimento da população e ao crescimento populacional.¹²

O CHC é a quinta neoplasia mais frequente no sexo masculino e a nona no sexo feminino com o ratio de 3:1, respetivamente.¹² Com o avançar da idade, a incidência do CHC aumenta progressivamente até alcançar o seu pico aos 70 anos de idade.^{13,14}

As diferentes etiologias estão distribuídas de forma heterogénea pelo mundo como resultado de diferentes graus de exposição.¹⁵ A maioria dos casos (>80%) de CHC tem origem na Ásia Oriental e na África subsariana, regiões em que o fator de risco dominante e mais frequente é a infeção crónica pelo vírus da hepatite B (VHB). Contrariamente, na Europa, na América do Norte e no Japão, a infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) e o abuso de álcool são os principais fatores de risco.^{12,16}

Esta repartição geográfica tem vindo a sofrer alterações, por via da crescente implementação mundial da vacinação contra o VHB e da cura da hepatite C com os novos agentes antivirais.¹

As previsões atuais apontam para que um aumento da incidência do CHC seja atribuído a fatores de risco não-víricos, nomeadamente à esteatohepatite não-alcoólica (NASH).¹⁷ A evidência mais recente indica que a contribuição desta patologia para o desenvolvimento de CHC está a aumentar mundialmente, principalmente devido à elevada taxa de obesidade, e particularmente na América do Norte e na Europa.^{16,18,19} Por este motivo, o impacto metabólico na doença hepática e na epidemiologia do CHC não deve ser ignorado.

4. Fatores de Risco

A cirrose hepática é o principal fator de risco para o desenvolvimento de CHC, embora não seja obrigatoriamente um pré-requisito.⁴ Independente da sua etiologia, um quadro estabelecido de cirrose está presente em 70-90% dos doentes com CHC.²⁰ Estima-se que, pelo menos um terço dos doentes com cirrose irá registrar uma progressão para CHC durante a sua vida.²¹ A cirrose é um marcador de carcinogénese persistente mediada pela inflamação crónica e pelo dano hepático.

As causas principais de cirrose incluem infeção pelo VHB^{20,22,23} (que pode inclusivamente causar CHC num fígado não cirrótico), infeção pelo VHC e alcoolismo.^{24, 25}

A infecção crónica pelo VHB é responsável por mais de 50% dos casos.²⁰ O aumento da incidência de CHC aumenta com o aumento da carga viral e a duração da infeção.²⁶ O VHB é responsável por 60% dos casos de CHC na região da África e Ásia oriental e 20% dos casos nos países ocidentais.¹² Na Ásia, região endémica deste vírus, a transmissão ocorre maioritariamente entre mãe e filho, enquanto que, na África subsariana, a transmissão entre irmãos se revela mais comum em pessoas mais jovens. Quase a totalidade destas crianças infetadas, irão progredir para a cronicidade da infeção.²⁷

A infecção crónica pelo VHC, ao contrário da VHB, ocorre no adulto jovem. O número elevado de infetados é concomitante com o uso regular de drogas intravenosas durante a década de 60 e 70, e com o número elevado de transfusões sanguíneas sem qualquer tipo de rastreamento.²⁸

O consumo excessivo de álcool, e a cirrose resultante, tem uma relação causal no desenvolvimento de CHC.^{29,30} O contributo de doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) e da NASH para o desenvolvimento da cirrose tem aumentado consideravelmente, estimando-se que 10-30% dos casos de NAFLD progridam para um fígado cirrótico. Componentes da síndrome metabólica como a diabetes mellitus e a obesidade são fatores de risco emergentes para CHC e podem ainda aumentar o risco de CHC se outras doenças crónicas hepáticas estiverem presentes, mesmo na ausência de um diagnóstico de NAFLD.^{19,31}

Entre as causas menos comuns de cirrose encontram-se a colangite biliar primária, hepatite autoimune, deficiência de alfa-1 antitripsina e hemocromatose, sendo que doentes portadores destas patologias possuem também um risco acrescido a vir desenvolver CHC. A aflatoxina B1 adquirida pela dieta constitui um cofator de risco ambiental que contribui para o CHC, principalmente em regiões de África e da Ásia.³² Diversos estudos demonstram a contribuição do tabaco como fator de risco.³³

Todavia, o consumo de café, o ácido acetilsalicílico e o tratamento com metformina em diabéticos têm vindo a revelar-se como fatores de proteção contra o CHC.^{34,35}

5. Prevenção

A prevenção primária é essencial para diminuir a incidência de CHC principalmente em zonas endémicas de hepatite vírica.

Em zonas endémicas, a maioria das infeções crónicas pelo VHB são adquiridas verticalmente por mães infetadas. Assim, a vacinação em recém-nascidos confere imunização ativa e é uns dos pilares na prevenção de CHC relacionado com a cronicidade da infeção pelo VHB.³⁶ A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que a vacina seja administrada nas primeiras 24

horas de vida do recém-nascido, seguido de 2 ou 3 doses espaçadas de pelo menos, 4 semanas.³⁷ Se a infecção estiver em fase crónica, o tratamento com antivíricos está indicado. No entanto, é ainda elevado o número de países que não implementa um programa de vacinação universal contra o VHB.

Atualmente, não existe vacinação contra o VHC, pelo que a minimização da transmissão pelo VHC (e também pelo VHB), inclui como principais medidas: o rastreio de amostras sanguíneas antes de transfusão, o uso único de agulhas descartáveis e a esterilização de material. Uma vez confirmada a presença deste vírus, a terapêutica com agentes antivíricos de ação direta pode levar à cura. Os antivíricos são eficazes em diminuir a incidência de casos de CHC relacionados com os vírus da hepatite, mas não erradicam o risco.³⁸

As modificações no estilo de vida são uma das ferramentas essenciais para diminuir os fatores de risco. Evitar o abuso de bebidas alcoólicas e adotar uma dieta hipocalórica, evita a obesidade e a síndrome metabólica traduzindo-se numa diminuição do grau de lesões hepáticas associadas à esteatose hepática e cirrose e por sua vez a diminuição do CHC. O mesmo se aplica à cessação tabágica e a evitar ao máximo a exposição de aflatoxina na dieta, pois são fatores de risco bem estabelecidos.

6. Rastreio

Embora existam múltiplos fatores de risco estabelecidos para o desenvolvimento de CHC, apenas alguns possuem o risco acrescido que, pela sua relevância, justifica a implementação de um programa de rastreio e vigilância. A deteção precoce de CHC permite a aplicação de um tratamento potencialmente curativo e aumenta a sobrevida global.^{39,40}

Pela variância da incidência e prevalência de fatores de risco pelo mundo, a identificação da população alvo de alto risco suscetível ao processo de rastreio varia consoante a área geográfica.

Na América do Norte, a *Association for Study of Liver Diseases* (AASLD), recomenda a vigilância e rastreio nos seguintes candidatos: doentes com cirrose de qualquer etiologia, doentes não cirróticos portadores de hepatite B de alto risco (i.e.: asiáticos de idade superior a 40 anos; asiáticas de idade superior a 50 anos; doentes portadores de VHB com história familiar de CHC; africanos ou negros da América do Norte não cirróticos de qualquer idade).⁴¹

Na Europa, a *European Association for the Study of Liver-European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EASL-EORTC, 2012) recomenda a vigilância nos seguintes: doentes com cirrose com escala de Child-Pugh A e B ou escala C se em lista de espera para TH; doentes não cirróticos portadores do VHB com hepatite ativa ou com história familiar de CHC;

doentes não cirróticos com hepatite C crónica e com fibrose hepática avançada.⁴² Ligeiras divergências são encontradas nas duas últimas recomendações propostas pela *European Association for the Study of Liver-European* (EASL) (2018), que incluem vigilância em doentes não cirróticos e portadores de VHB em risco intermédio (score PAGE-B: 10-17) ou alto risco (score PAGE-B: ≥ 18) para CHC e em doentes não cirróticos com fibrose moderada independente da etiologia e com base numa avaliação de risco individual.⁴³

O rastreio em doentes de alto risco para o desenvolvimento de CHC está recomendado ser efetuado em intervalos regulares de 6 meses, sendo este o tempo médio necessário para a neoplasia duplicar de tamanho.⁴⁴

A ecografia hepática é o método recomendado pela AASLD e EASL pois é um exame não-invasivo, isento de radiação, está amplamente disponível e a sua relação custo benefício encontra-se amplamente demonstrada.⁴⁵ A sua sensibilidade varia entre os 60-80% e a sua especificidade é superior a 90%.⁴⁵ A deteção de CHC num fígado cirrótico é limitada por diversos fatores como a heterogeneidade do parênquima hepático, a obesidade do doente e a experiência do operador.^{46,47}

A dosagem sorológica de alfa-fetoproteína (AFP) é frequentemente realizada em paralelo e como um adjuvante à ecografia hepática, pois a sua ação conjunta aumenta a sensibilidade e a especificidade de deteção do CHC.^{45,48} Todavia, a sua utilidade revela-se ainda algo controversa, visto que os níveis de AFP também podem estar elevados devido a várias outras circunstâncias que não CHC como outras neoplasias ou a gravidez.⁴⁸

Se for detetada uma lesão menor do que 1 cm numa ecografia hepática num fígado cirrótico, é recomendado repetir a ecografia hepática em intervalos de 3 a 4 meses. Se for detetada uma lesão superior a 1cm na ecografia hepática, é recomendado prosseguir para exame de imagem como a tomografia computadorizada (TC) multidimensional trifásica ou a ressonância magnética nuclear (RMN). No caso de um achado radiológico atípico, poderá ser considerada a realização de biópsia da lesão.⁴³

7. Apresentação clínica

A maioria dos doentes com CHC apresenta-se assintomática até estadios intermédios ou avançados da doença. Os doentes inseridos num programa de vigilância tendem a ser diagnosticados em estadios iniciais apresentando-se muitas das vezes assintomáticos.⁴⁹

Em 90-95% dos doentes com CHC, a tríade de dor abdominal no quadrante superior direito, massa abdominal palpável e perda de peso, está presente.⁵⁰ A clínica é muitas das vezes compatível com o grau de disfunção da doença hepática de base. Em doentes com insuficiência hepática, variadas manifestações podem estar presentes como a ascite, a hepato-esplenomegalia, presença

de hérnia umbilical e de circulação colateral da parede abdominal, encefalopatia hepática ou a hemorragia digestiva alta (varizes esofágicas). Um quadro de choque hemorrágico e dor abdominal aguda podem ser sugestivos de ruptura capsular. Outros sintomas menos comuns incluem icterícia secundária à compressão da árvore biliar e febre por necrose tumoral. Aproximadamente 10% dos doentes apresentam metástases na altura do diagnóstico⁵¹, sendo que os locais de metastização mais frequentes são o pulmão, gânglios linfáticos intra-abdominais, ossos e glândula suprarrenal.

Menos de 1% dos doentes apresenta um síndrome paraneoplásico e este está associado, muitas vezes, a pior prognóstico. Incluí achados como a hipoglicemia, a hipercalcemia, a policitemia, a trombocitopenia e a leucopenia. A ginecomastia e a atrofia testicular também podem estar presentes.⁵²

8. Diagnóstico

Se houver suspeita clínica de CHC ou se forem detetados resultados anormais em programa de rastreio, é necessário iniciar uma investigação adicional recorrendo a critérios não-invasivos (estudo imagiológico) e/ou a biópsia hepática.⁵³

Em doentes cirróticos com lesões superiores ou iguais a 1cm e com probabilidade pré-teste elevada, o diagnóstico pode ser estabelecido através da presença de achados típicos de CHC num estudo imagiológico nomeadamente com a TC multifásica com contraste iodado ou RMN com gadolínio.⁵⁴ O achado mais frequente é o aspeto típico de hipercaptação do contraste em fase arterial e *washout* precoce (hipo-intensidade retardada) na fase venosa portal.^{54,55,56} Se os achados imagiológicos forem indeterminados, deve-se prosseguir para biópsia das lesões hepáticas e posterior estadiamento de acordo com a classificação *Tumor, Node, Metastasis* (TNM).⁵⁷ Se o diagnóstico histopatológico for inconclusivo, está recomendada a vigilância por imagem a cada 3 a 6 meses com a hipótese de repetição de biópsia se a lesão continuar a aumentar de tamanho.⁵³

Em doentes não cirróticos o diagnóstico de CHC deve ser confirmado através de uma biópsia da lesão hepática. Os achados detetados por imagem não são diferentes dos achados de imagem de um fígado cirrótico. Frequentemente, as lesões têm dimensões maiores pois estes doentes habitualmente não estão inseridos num programa de rastreio.⁴³

O sistema de classificação *Liver Imaging Reporting And Data System* (LI-RADS) tem como função padronizar e interpretar os achados de imagiologia hepática. Existem 8 categorias diferentes que estimam a probabilidade de diagnóstico de CHC e de malignidade baseada em características específicas presentes em exames de imagem. Uma categoria de nível LI-RADS-5 confirma a presença de CHC.⁵⁸

9. Estadiamento:

Um estadiamento preciso determina o prognóstico geral e as opções terapêuticas do doente.

Existem múltiplos sistemas de estadiamento.

A classificação de *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) representada na Figura 1, é a mais amplamente utilizada, sendo recomendada pelas entidades EASL e AASLD. O sistema BCLC especifica o tratamento mais adequado conforme o prognóstico do doente, baseando-se em fortes evidências obtidas por ensaios clínicos. Utiliza critérios como o valor da *performance status* do doente (obtido através da escala de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)), a escala de Child-Pugh e achados radiológicos (tamanho e quantidade tumoral, invasão vascular, presença de metástases extra-hepáticas e envolvimento ganglionar) para a classificação de CHC em muito precoce, precoce, intermediário, avançado e terminal. Assim, o sistema BCLC identifica os doentes com CHC em estadio precoce que beneficiam de terapias curativas (resseção hepática, TH ou ablação por radiofrequência (ARF)), os doentes com estadio elevado de doença intermédia ou avançada que beneficiam de tratamentos paliativos (quimioembolização transarterial (TACE) ou terapia com sorafenib, respetivamente) e ainda identifica os doentes em estadio terminal propostos para tratamento sintomático.^{2,59}

A classificação de Okuda foi a primeira a incorporar parâmetros morfodimensionais do tumor (tamanho da lesão) e parâmetros relacionados com a função hepática como a presença de ascite e o valor sorológico de albumina e bilirrubina. No entanto, não estratifica os doentes de acordo com a invasão vascular ou a presença de metástases sendo que estes possuem significado prognóstico.⁶⁰

A classificação *Cancer of the Liver Italian Program* (CLIP), utiliza o valor na escala Child-Pugh, a morfologia tumoral, presença de trombose da veia portal e os níveis sorológicos de AFP para a determinação do prognóstico do doente. Com a pontuação obtida, é possível aferir a expectativa de vida esperada em condições semelhantes.⁶¹

A classificação TMN apenas inclui características relacionadas com o tumor e não tem em conta parâmetros de função hepática.⁶²

10. Tratamento

10.1. Ressecção hepática

A ressecção tem intuito curativo em doentes selecionados com CHC.⁶³

Em 1999, Llovet et al, demonstraram a importância da seleção adequada de doentes que estariam aptos à ressecção hepática. A taxa de sobrevida aos 5 anos em candidatos selecionados para ressecção hepática (51%), foi comparável à alcançada por TH (69%).⁶⁴

Formalmente, a ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha em doentes não cirróticos com CHC solitário (<5 cm) e sem invasão vascular^{42,65} pois toleram ressecções maiores e apresentam uma taxa de complicações potencialmente fatais menor. Fígados não cirróticos incluem os casos de NAFLD e de doentes com síndrome metabólica.^{66,67,68} Estes doentes representam apenas 5% dos casos no Ocidente, mas 40% dos casos na Ásia.⁶⁹

A ressecção cirúrgica poderá ainda estar indicada em doentes com cirrose mínima ou bem compensada, sem sinais clinicamente significativos de HTP i.e.: gradiente de pressão venosa hepática < 10 mmHg e com preservação da função hepática. Estes critérios permanecem em vigor em contextos de centros com mínima experiência.^{53,70,71}

Decorre ainda um debate sobre a expansibilidade dos critérios de ressecabilidade em doentes com CHC previamente considerados não aptos. Devido, em parte, à eficácia limitada de modalidades de tratamentos alternativos^{70,72,73} e à recente observação de melhores resultados de ressecções hepáticas nestes casos⁷⁴ e em unidades de referência, a eventual adoção de novos critérios que incluam doentes altamente selecionados (doentes com elevado estadió tumoral, CHC multifocal e presença HTP clinicamente manifestada) tem suscitado um crescente interesse.^{75,76}

Assim, nestes doentes são vários os critérios que têm de ser avaliados antes de propor a ressecção cirúrgica. Estes parâmetros incluem a função hepática, a extensão do grau de HTP a extensão da hepatectomia, o volume hepático remanescente futuro (FLR), a *performance status* e as comorbilidades do doente. É essencial a seleção cuidadosa de critérios de ressecabilidade para evitar a insuficiência hepática no pós-operatório.^{77,78}

Para a avaliação da reserva de função hepática recorre-se ao score Child-Pugh, representado na Tabela I que inclui os seguintes critérios: níveis de bilirrubina sérica e albumina sérica, tempo de protrombina, presença de encefalopatia hepática e de ascite. A ressecção está indicada nos casos de classe A na escala Child-Pugh.⁷⁹ A escala de *Model For End-Stage Liver Disease* (MELD) também tem ganho utilidade no aperfeiçoamento do processo de seleção dos doentes, principalmente em doentes com função hepática *borderline*.⁸⁰ Alguns estudos demonstraram que doentes com um valor inferior a 10 na escala de MELD poderão apresentar um risco cirúrgico

aceitável.^{81,82} A avaliação da reserva funcional hepática envolve a determinação do volume hepático residual funcional após a ressecção, a avaliação da função hepática e a severidade da HTP. A FLR pode ser calculada pela medição de volumes com recurso a TC de alta resolução. O volume hepático funcional pode ser estimado pela subtração do volume tumoral do volume hepático total. Em fígados saudáveis, um FLR de 20% pode ser tolerado, enquanto que para um fígado cirrótico ou fibrótico são necessários volumes superiores (40% em casos de cirrose compensada).⁸³ Em doentes com função hepática normal, pode ser ressecado até 60% do parênquima hepático saudável.⁸⁴ Para assegurar uma FLR adequada, pode ser necessário os doentes serem submetidos a embolização da veia porta pré-operativamente para induzir hipertrofia do tecido hepático remanescente.⁸⁴

Para avaliar a presença de HTP clinicamente significativa, utiliza-se a medida direta do gradiente hepático de pressão venosa, sendo este o *gold standard*. Um valor superior a 10mmHg está associado a pior prognóstico após ressecção hepática.⁸⁵ Como medida alternativa, utiliza-se a contagem de plaquetas inferior a 100,000/mm³ com presença de esplenomegalia ou a presença de varizes esofágicas observadas endoscopicamente. A presença de HTP significativa, assim como um valor de bilirrubina >1 mg/dL, representam fatores de pior prognóstico.⁸⁶ A sobrevida aos 5 anos de doentes sem HTP relevante e com valores de bilirrubina dentro da normalidade ronda os 70%.^{87,64} Em doentes com HTP relevante, a sobrevida desce para os 50% e em doentes com HTP relevante e com valores aumentados de bilirrubina é ainda menor.^{87,64}

A extensão do tumor intra-hepático é avaliada através de métodos de imagem como TC multidimensional ou a RMN.

O tamanho tumoral não é uma contraindicação para a ressecção cirúrgica, não havendo um limite específico no tamanho tumoral ou no número de tumores que são elegíveis para a ressecção. No entanto, é sabido que, com o aumento do tamanho tumoral, aumenta a prevalência dos indicadores associados a mau prognóstico tais como a invasão vascular, o grau histológico avançado e a disseminação.^{72,88} A EASL recomenda a ressecção cirúrgica para tumores únicos de qualquer tamanho, em particular para tumores de tamanho superior a 2cm, quando a função hepática é preservada e mantido volume hepático remanescente suficiente.⁴³

Em casos específicos, a ressecção a um CHC multifocal revela-se vantajosa: os doentes com CHC com 2 ou 3 nódulos dentro dos critérios de Milão podem ser elegíveis para ressecção cirúrgica (de acordo com a *performance status* do doente, as suas comorbilidades, a preservação da função hepática e volume hepático remanescente).^{88,89} Alguns ensaios em centros especializados demonstraram uma taxa de sobrevida aos 5 anos superior a 50% em doentes com até 3 nódulos com menos de 3 cm.⁸⁷ Todavia, os doentes com CHC multinodular também têm uma maior taxa de recidiva e pior prognóstico a longo prazo. A sobrevida aos 5 anos em doentes com CHC multinodular é apenas 29,9% comparativamente a 58,4% de doentes com tumor solitário.^{88,89}

Em doentes com cirrose, os fatores como a HTP, a extensão da ressecção e a função hepática são úteis em prever o risco de descompensação hepática após ressecção cirúrgica. Doentes com HTP sujeitos a hepatectomia major (i.e.: igual ou superior a 3 segmentos hepáticos) possuem elevado risco (>30%) de descompensação hepática. Se a extensão da hepatectomia for *minor* (i.e.: menor que 3 segmentos hepáticos), o risco será intermédio (<30%). Doentes sem HTP sujeitos a hepatectomia *minor* e com valor na escala de MELD inferior ou igual a 9, o risco de descompensação hepática será baixo (5%) e será intermédio (<30%) se o valor na escala de MELD for superior a 9 ou se a extensão da hepatectomia for *major*.⁸²

A terapia adjuvante não está recomendada após ressecção hepática^{90,91} sendo que os únicos tratamentos que reduziram a taxa de recidiva foram os que abordaram o tratamento da causa etiológica da doença hepática como por exemplo, o tratamento da hepatite B e C.^{42,92}

A taxa de sobrevida pode atingir os 70% em doentes submetidos a ressecção hepática. A sua limitação é sem dúvida a elevada taxa de recidiva variando de 50-70% aos 5 anos.^{93,94,95} Mesmo em casos de CHC precoce com tamanho tumoral menor que 2 cm, a taxa de recidiva aos 5 anos pode atingir os 50-60%.⁹⁶ Uma verdadeira recidiva ocorre frequentemente nos primeiros dois anos após a ressecção sendo que após este período, relaciona-se mais com a presença de tumores de novo.⁹² Em fígados não-cirróticos, a recidiva tumoral intra-hepática é provavelmente de natureza metastática enquanto que em fígados cirróticos, a recidiva se associa mais à progressão da doença subjacente.⁹² A taxa de recidiva precoce está associada a vários fatores como a invasão macroscópica, baixo grau de diferenciação histológica tumoral, presença de lesões de satélites, doença multifocal, ressecção não-anatómica e valores elevados de AFP.⁹⁵ Associados à recidiva tardia está o nível da doença hepática crónica de base, o número de nódulos, o grau de fibrose e o grau de hepatite.⁹⁵ Uma forma de prevenção da recidiva intra-hepática é o TH, em que aos 5 anos o número de casos de recidiva é inferior a 25%.² Apesar da alta taxa de recidiva associada a ressecção hepática, esta continua a ser o tratamento preferencial em doentes não-cirróticos.

10.1.1. Ressecção por acesso minimamente invasivo

A abordagem ao CHC por cirurgia minimamente invasiva tem ganho particular importância nos últimos anos e em doentes selecionados, pode ser tratamento de primeira linha. Os avanços tecnológicos assim como o aumento do entendimento da anatomia e da imagem complementar pré-operatória, também contribuíram consideravelmente para o aumento do número de ressecções por laparoscopia.

Os critérios de seleção para a ressecção por via laparoscópica tem vindo a modificar. O diâmetro da lesão tumoral de até 10 cm é atualmente aceite devido à observação de resultados

igualmente satisfatórios nestes tumores de maior dimensão.⁹⁷ Doentes com trombose tumoral da veia porta também podem ser submetidos a ressecção por laparoscopia de forma segura, se esta for realizada por um cirurgião com elevada experiência em cirurgia hepática e em técnicas minimamente invasivas.⁹⁸ A ressecção laparoscópica em situações de CHC de localização superficial e periférica é preferencial e a limitação de uma ressecção laparoscópica de CHC de localização posterior também foi ultrapassada. A ressecção laparoscópica em doentes com cirrose avançada não está contraindicada. Um estudo conduzido por Cipriani comparando a ressecção em doentes Child-Pugh-A com cirrose mínima e bem compensada com doentes Child-Pugh-B com cirrose avançada e descompensada demonstrou resultados semelhantes em termos de mortalidade pós-operatória e morbidade global.⁹⁹

Durante décadas, a cirurgia por laparotomia era considerada mais adequada para a ressecção hepática comparada com o acesso por laparoscopia. Algumas apreensões iniciais incluíam o risco de embolização de dióxido de carbono no caso de lesão da veia porta, embora se tivesse revelado uma complicação rara.^{100,101} Outra preocupação incluía a hemorragia excessiva durante a ressecção laparoscópica, atribuída à incapacidade de aplicar compressão manual nos vasos sangrantes, mas acabou por ser invalidada.^{100,101}

A obtenção de margens de ressecção negativas com recurso a laparoscopia foi semelhante ao atingido por cirurgia laparotómica⁷ e em alguns casos, foram até reportadas situações de ressecção com margens mais amplas.^{8,102} A incidência de ascite no pós-operatório e de insuficiência hepática também se revelou diminuída sugerindo que a abordagem laparoscópica exerce um efeito protetor pela preservação dos vasos sanguíneos da circulação colateral.⁹⁹ A maioria dos estudos demonstrou que a ressecção laparoscópica está associada a perda hemática inferior com menor necessidade de transfusão sanguínea, sendo este o resultado mais consistente.^{7,8,9,103,104} Em contraste, a ressecção laparoscópica está associada a tempos operatórios mais prolongados.^{9,103}

Tal como em outros procedimentos laparoscópicos e comparando com a abordagem laparotómica, os benefícios incluem a redução do tempo de internamento¹⁰, incisões de menor dimensão e grau mais reduzido de trauma cirúrgico à parede abdominal que por sua vez, conduzem a menos dor pós-operatória, melhor mobilidade, menos atelectasia e complicações pulmonares, menor incidência de infeção e menor deiscência de suturas das feridas operatórias.^{105,106} Todos estes fatores contribuem para uma recuperação mais célere com internamentos mais curtos.

A sobrevida global com recurso a ressecção laparoscópica é semelhante à alcançada através de ressecção por via laparotómica e, em alguns casos, demonstrou ter resultados superiores.^{7,8,9,10}

A ressecção laparoscópica também apresenta maior facilidade na abordagem a situações de recidiva de CHC após a ressecção hepática por estar associado a menor número de aderências intra-abdominais^{107,108}, quando comparada com um primeiro acesso por laparotomia.^{99,109,107,108}

A ressecção hepática assistida por robótica surgiu nos últimos anos como método aplicado à videocirurgia. Devido em parte à sua flexibilidade e versatilidade, a abordagem à ressecção minimamente invasiva de lesões de localização hepática posterior e de maior volume tornou-se mais acessível.

A ressecção assistida por robótica é comparável àquela por via laparoscópica em termos de resultados clínicos, segurança e complicações pós-operatórias tanto para hepatectomias menores quanto para maiores.^{110,111} As suas indicações e contraindicações são as mesmas da abordagem laparoscópica. As suas vantagens quando comparadas a ressecção por laparoscopia incluem menor restrição do movimento dos instrumentos e melhor visualização do campo cirúrgico. Uma visão tridimensional permite dissecções mais delicadas e precisas, assim como ressecções em todos os segmentos hepáticos. A taxa de sucesso de ressecção de segmentos de localização póstero-superior por via robótica foi de 29%, sendo superior comparativamente à taxa de sucesso por via laparoscópica convencional (0%).¹¹¹ O número de ressecções *major* também foi superior por via robótica (27%) face à via laparoscópica (2,9%).¹¹¹

O candidato ideal à ressecção assistida por robótica é o doente com massa tumoral pequena e profunda ou aquele com cirrose em que uma dissecção mais precisa é necessária para poupar o parênquima adjacente.¹¹²

Alguns ensaios demonstraram que a ressecção assistida por robótica apresentou uma duração operatória média significativamente superior quando comparada à ressecção por laparoscopia convencional (207.4 min vs. 134.2 min), sendo esta a sua principal desvantagem. Ambas as vias apresentaram perdas sanguíneas semelhantes (334.6 mL vs. 336 mL) e não foram registadas diferenças entre a taxa de morbilidade (14% vs. 20%) e mortalidade (0% vs. 0%). Da mesma forma, não foram descritas diferenças entre a taxa de ressecção R0 (96% vs. 91.4%), taxa de sobrevivência global aos 5 anos (65% vs. 48%), e taxa de sobrevida livre de doença (42% vs. 38%).¹⁰⁴

No entanto, a ressecção robótica não tem seguido a mesma evolução que a laparoscópica devido aos custos elevados a que está sujeita e aos diferentes níveis de aprendizagem requeridos.

10.2. Transplante Hepático

O TH é o tratamento de escolha em doentes com cirrose descompensada e/ ou com HTP clinicamente significativa. Sendo que a maioria dos doentes com CHC apresentam um fígado cirrótico, o TH apresenta a vantagem de oferecer tanto a cura da doença neoplásica como simultaneamente a cura da sua disfunção hepática subjacente. Do mesmo modo, a eficácia do TH não é afetada pelo grau de disfunção hepática.¹¹³

Os critérios de Milão são atualmente incluídos em várias diretrizes, incluindo as europeias e as ocidentais.⁴¹ Têm como objetivo, em doentes com doença hepática crónica, permitir selecionar os doentes candidatos ao TH mas que não são adequados para a resseção cirúrgica. São aplicados os seguintes critérios: nódulo único inferior a 5 cm ou até 3 nódulos cada um inferior a 3 cm, sem evidência de invasão vascular ou extra-hepática.¹¹⁴ Os doentes que cumprem estes critérios apresentam, após o TH, uma sobrevida aos 4 anos de 75% e taxas de recorrência abaixo dos 15%.^{114,115} O TH é a opção mais eficaz em prevenir a recidiva intra-hepática sendo que na resseção cirúrgica era uma das complicações mais prevalentes. A invasão vascular tumoral e a presença de metástases extra-hepáticas são contra-indicações absolutas uma vez que a invasão macrovascular é o fator de risco independente mais significativo para a recidiva de CHC após o TH e para a redução da sobrevida.^{114,116}

Para padronizar a alocação de órgãos a *United Network for Organ Sharing* (UNOS) desenvolveu um sistema, o MELD, que quantifica a urgência de TH através da mortalidade aos 3 meses em doentes com doença hepática crónica.¹¹⁷

A grande limitação do TH é a escassez de dadores. Ainda, durante o tempo de espera o tumor muitas vezes progride, acabando por ultrapassar os critérios anteriormente aceites para o procedimento.¹¹⁸ Quando são ultrapassados os 6 meses de espera, é possível introduzir tratamentos neoadjuvantes loco-regionais como a ablação, a quimioembolização transarterial (TACE), a radio-embolização transarterial (TARE) ou a radioterapia estereotáxica como terapêuticas em ponte, com o objetivo de retardar a progressão tumoral.¹¹⁸ A ablação local é mais eficaz em lesões inferiores a 5 cm e a TACE está mais indicada para lesões de tamanho superior (≤ 15 cm).^{78,119} Em casos de doentes com lesões ≤ 15 cm e trombose da veia porta, a TARE poderá estar indicada pelo seu efeito embólico mínimo.¹²⁰ Esta técnica consiste na administração endovascular de yttrium 90 com o objetivo de alcançar uma elevada dose de radioterapia seletiva na área tumoral com minimização de irradiação dos tecidos adjacentes. A radioterapia estereotáxica é uma técnica recente e está indicada para doentes que não são elegíveis a ablação por radiofrequência (ARF), a injeção percutânea de etanol (PEI) e a TACE, para doentes com função hepática prejudicada ou em casos de progressão tumoral pós-ARF ou pós-TACE.^{120,121} Esta modalidade oferece uma nova oportunidade aos doentes a serem candidatos ao TH, embora os estudos disponíveis até à data apresentam coortes reduzidas.¹²¹ Todas estas terapêuticas loco-regionais reduzem o risco dos doentes abandonarem a lista de espera para o TH por terem adquirido ao longo do tempo novas características que os afastam dos critérios, bem como o reduzem o risco de recidiva tumoral após o TH.^{116,122,123}

Os doentes que não cumprem os critérios de Milão, podem ainda ser considerados para TH após *downstaging* ou *downsizing* tumoral até atingirem os critérios anteriormente mencionados

através das terapêuticas loco-regionais mencionadas anteriormente.¹²⁴ Até ao momento, não se encontrou a definição de um limite superior aceite, tanto para o tamanho como para o número de lesões, que seja critério de eleição para o *downstaging* tumoral. No entanto, é de consenso geral que a presença de invasão vascular tumoral e metástases extra-hepáticas são contraindicações absolutas a esta abordagem.¹²³

Uma ferramenta útil que tem vindo a ganhar importância, é a medição sorológica da AFP. Estudos demonstram o seu papel relevante na monitorização da evolução tumoral durante o processo de terapêutica em ponte ou durante o *downstaging* tumoral.¹²⁵ Também foi demonstrado ser mais um aliado na seleção de doentes apropriados para TH¹²⁶ e ainda na previsão de recidiva após TH.¹²⁶ Permanece desconhecido o limite superior com que o TH deve ser desaconselhado, no entanto uma concentração acima de 1000 ng/mL pode servir como critério de exclusão¹²⁷, enquanto que valores abaixo de 15 ng/mL¹²⁶ indicam um excelente prognóstico, independentemente do tamanho ou do número de lesões tumorais. Um estudo da Universidade de Toronto revelou que um valor de AFP superior a 500 ng/mL está associado a um pior prognóstico tanto para os doentes abrangidos pelos critérios de Milão como para os doentes que ultrapassam os mesmos.¹²⁸

Não foi ainda alcançado um consenso na expansão dos critérios de Milão de forma a aumentar a inclusão de doentes alocados ao TH. Um estudo realizado pela Universidade da Califórnia em São Francisco, demonstrou resultados comparáveis em doentes que ultrapassaram os critérios de Milão. Incluiu-se doentes cirróticos sem invasão vascular e/ou atingimento extra-hepático com tumor solitário de dimensão inferior a 6,5 cm ou com número de nódulos inferior ou igual a 3 com o limite máximo de 4,5 cm em um dos nódulos e diâmetro máximo tumoral de 8 cm. A taxa de recidiva foi de 15% e a sobrevida aos 5 anos foi de 72% em tumores T1/T2 e 74% em tumores T3. No entanto, os doentes que excedem os critérios de Milão apresentam maior taxa de mortalidade após o TH.^{129,130} Concomitantemente, existem vários estudos que demonstram que o aumento do tamanho e o número de lesões tumorais estão relacionados com o aumento da taxa de recidiva e com uma sobrevida desfavorável.^{131,132}

Uma forma de combater o número elevado de doentes removidos da lista de espera por progressão tumoral ou por exclusão dos critérios de Milão, seria proceder ao TH através de um dador vivo, aumentando por esta via a quantidade de dadores. Estudos demonstram que a altura mais benéfica surge após os 7 meses de espera e o resultado esperado é semelhante ao dador de cadáver.^{133,134}

10.3. Ablação loco-regional

A ablação local é uma abordagem terapêutica de doentes em estadio precoce de CHC não candidatos ao tratamento cirúrgico.¹¹

A ablação induz a necrose tumoral com impacto mínimo no tecido saudável adjacente, ora por agentes químicos como o etanol ou ácido acético ora por modificações da temperatura seja pelo seu aumento (entre 60 a 100°C) como a radiofrequência, micro-ondas ou laser, seja pela sua diminuição (entre -20 a -60°C) como a crioablação. Embora a ablação tumoral possa ser abordada por via laparoscópica ou cirúrgica, a via percutânea é a mais frequente.¹¹

As suas contraindicações são múltiplas e estão relacionadas com o número de lesões, tamanho tumoral e localização das mesmas. Não está recomendada a ablação em lesões superiores a 5cm, pois está demonstrada a diminuição da sua eficácia nestes casos.² As lesões com localização subescapulares, adjacentes a vasos *major* ou da árvore biliar ou na proximidade com o colón deverão ser evitadas.¹³⁵

A injeção percutânea de etanol (PEI), foi uma das primeiras técnicas de ablação a ser utilizada e tem como objetivo provocar a necrose tumoral através de coagulação de necrose na lesão tumoral como resultado da desidratação celular, da desnaturação proteica e da oclusão química de pequenos vasos tumorais. A necrose tumoral completa pode chegar até aos 90% nas lesões com menos de 2 cm.¹³⁶ Em lesões maiores, a necrose dificilmente é total e está associada a uma alta taxa de recidiva local que pode atingir os 49% em lesões maiores que 2 cm.¹³⁷ A PEI não apresenta superioridade em termos de sobrevida global e taxa de recidiva quando comparada com as técnicas ablativas térmicas, nomeadamente a ablação por radiofrequência (ARF).^{138,139} A injeção percutânea com ácido acético é outra forma de ablação química, mas não oferece vantagens adicionais quando comparada à PEI.¹⁴⁰

As terapias ablativas térmicas representam atualmente a opção de primeira linha em doentes com CHC não ressecável em estadio precoce.^{43,53} Na última década têm ganho particular importância pela sua eficácia na prevenção de recidiva local (i.e. que ocorrem no mesmo segmento hepático que o tumor primário) e no prolongamento da sobrevida global.^{141,142} Doentes com nódulo único mas em localização hepática profunda ou doença multinodular com função hepática prejudicada são critérios de irresssecabilidade. Assim, a ablação por via percutânea pode ser uma opção para os doentes que não reúnem condições cirúrgicas ideais. As suas principais indicações são: os doentes com BCLC 0 ou A não candidatos a tratamento cirúrgico, nomeadamente a ressecção hepática ou TH; downstaging ou terapia em ponte previamente ao TH.⁴³

A ARF tem tido um papel central devido à sua segurança e eficácia que é cerca de 100% particularmente em lesões menores que 2 cm.² A sua taxa de sobrevida aos 5 anos ronda os 40-

70% em doentes com estadio precoce de CHC.^{143,144} Os seus melhores resultados surgem em doentes com BCLC 0 (i.e. nódulo único menor ou igual a 2 cm) em que a sua eficácia é paralela à obtida pela ressecção cirúrgica em termos de sobrevida global.^{143,145} A ARF pode ser considerada tratamento de primeira linha mesmo em doentes cirurgicamente aptos, particularmente doentes com tumor único com menos de 2 cm e se a localização for favorável.⁴³ O seu custo-benefício tem demonstrado ser superior quando comparado à ressecção em casos de nódulos únicos inferiores a 2 cm e em casos de 2 ou 3 nódulos inferiores a 3cm.¹⁴⁶ O mecanismo de ação do ARF é a destruição do tecido tumoral por calor gerado pela radiofrequência (200-1200 MHz). Está indicado que seja assegurada uma margem de sensivelmente 1cm em torno do tecido tumoral para lesões inferiores a 1cm para que a ablação ocorra em potenciais lesões microssatélites, prevenindo, assim, a recidiva local.¹⁴⁷

Os fatores de prognóstico relacionados com a sobrevida após ARF incluem o valor na escala de Child-Pugh, a resposta inicial ao tratamento, o valor de ferritina sérica, o número e tamanho dos nódulos e níveis de AFP.¹⁴⁸ As recidivas à distância, ao contrário das recorrências locais, provaram exercer uma influência significativa na sobrevida. Também associada a pior prognóstico está a recidiva distante intra-hepática, que varia entre os 68 a 74% em 5 anos¹⁴⁹, e normalmente se relaciona com o nível da doença hepática subjacente. A terapêutica adjuvante com o sorafenib e o interferon não demonstrou ser eficaz em minimizar as taxas de recorrência após ARF.¹⁵⁰

A ablação por micro-ondas (AMO) surge como outra opção emergente. As indicações para a AMO são semelhantes às da radiofrequência. Quando comparada à ARF apresenta como vantagem uma maior eficácia em lesões de maior dimensão e em lesões com maior proximidade aos vasos sanguíneos.¹⁵¹ Embora haja poucos estudos disponíveis à data, a maioria têm demonstrado uma sobrevida global semelhante à por RF.¹⁵²

A ablação por laser já foi proposta para ablação local de CHC. Os estudos demonstram que os resultados de ablação por laser não foram inferiores aos da radiofrequência, em termos de grau de ablação completa e sobrevida global.^{153,154} No entanto, esta técnica exige uma habilidade do operador superior à requerida para a ARF e AMO.^{153,154}

A crioablação tem aplicabilidade limitada atualmente pois carece de ensaios clínicos. A sua maior indicação é provocar necrose tumoral em CHC perivasculares.¹⁵⁵ Uma das complicações iniciais, mas que hoje em dia se encontra ultrapassada, era o *cryoshock* após a ablação em lesões tumorais volumosas.¹⁵⁶ O *cryoshock* consiste numa complicação mediada por citocinas caracterizada por coagulopatia severa, coagulação intravascular disseminada e falência multiorgânica.

10.4. Abordagem da recidiva

Apesar dos avanços adquiridos no tratamento cirúrgico do CHC durante a última década, a taxa de recidiva tumoral permanece significativa. Após a ressecção cirúrgica, a taxa de recidiva aos 5 anos situa-se entre os 50-70%, como referido anteriormente, e a taxa de recidiva aos 5 anos após ARF pode chegar aos 80%.^{157,143} De igual modo, apesar do uso de terapêutica adjuvante como a terapia antivírica ou com interferão, a taxa cumulativa de recidiva aos 5 anos ronda os 50%.^{158,159,160} Um *follow-up* apertado para rastreio de recidivas após tratamento inicial é essencial para que, em casos de recidiva, a cura possa ser atingida.¹⁶¹

Estratégias terapêuticas eficazes são essenciais para prolongar a sobrevida a estes doentes. Atualmente não existe uma estratégia padronizada para o tratamento da recidiva do CHC. A decisão de prosseguir com tratamento adicional depende maioritariamente da função hepática do fígado remanescente bem como das características macroscópicas do tumor.¹⁶²

A repetição da ressecção hepática, a repetição da ARF e o TH do tipo *salvage* (i.e.: TH em situações de recidiva após ressecção ou ablação do tumor primário) são as principais abordagens à recidiva tumoral e são tratamentos potencialmente curativos em doentes com recidivas de localização exclusivamente hepática.¹⁶³ A recidiva intra-hepática é a localização mais frequente estando presente em 65-80% dos casos.⁹⁵

Apenas 15-20% dos doentes com recidivas são candidatos a uma segunda ressecção hepática.^{163,164,165} Em doentes bem selecionados, a taxa de sobrevida aos 5 anos ronda os 31-67%.^{164,166} O sucesso de uma segunda abordagem em fígados não-cirróticos, está dependente de uma deteção precoce resultante de um *follow-up* apertado após uma primeira hepatectomia. Fatores de mau prognóstico incluem um intervalo curto de tempo entre o período livre de doença após a ressecção do tumor primário e o diagnóstico da recidiva e a presença de invasão vascular macroscópica após uma segunda abordagem à ressecção hepática.¹⁶² A maioria dos doentes não reúne condições necessárias para ser submetidos a uma nova ressecção hepática, seja pela localização ou tamanho da massa tumoral, pela severidade do estadio da cirrose e da sua HTP.¹⁶² Para estes doentes, a ARF, a TACE e a PEI são formas de terapêutica loco-regional indicadas.¹⁶² Alguns estudos demonstram a sua segurança bem como a sua eficácia em prolongar a taxa de sobrevida após recidiva intra-hepática.¹⁶⁷

O TH é a intervenção mais eficaz em prevenir a recidiva intra-hepática.¹¹³ A grande desvantagem ao TH do tipo *salvage* é o número insuficiente de dadores cadáveres. Contudo, em doentes que apresentam um bom prognóstico após a recidiva, o transplante pode ser uma opção adequada apresentando uma taxa de sobrevida aos 5 anos de 70%.²

Continua escasso o número de estudos sobre a abordagem de doentes com rediviva extra-hepática após ressecção hepática. Pequenos estudos retrospectivos sugerem que doentes com doença extra-hepática limitada podem beneficiar de tratamento cirúrgico agressivo.¹⁶⁸

10.5. Abordagem do doente com CHC avançado não elegível a tratamento curativo

O CHC é reconhecido como umas das neoplasias mais resistentes ao tratamento sistémico com quimioterapia como a doxorrubicina, por exemplo.¹⁶⁹ Ora pela perturbação do metabolismo do agente quimioterápico causado pela cirrose hepática resultando num aumento da sua toxicidade, ora pela maior gravidade das complicações relacionadas com a quimioterapia, como as infeções sistémicas, em doentes com compromisso da sua imunidade pelo seu estado cirrótico.

Até 2007, nenhum fármaco era recomendado em tumores de estadio avançado. Entretanto, o sorafenib emergiu como o primeiro tratamento sistémico eficaz em doentes com CHC avançado.^{170,171} O sorafenib é um inibidor oral da tirosina quinase e atua suprimindo o crescimento tumoral pelas suas propriedades anti-proliferativas e anti-angiogénicas. É o tratamento de primeira linha em doentes com função hepática preservada (Child-Pugh classe A) e com tumor em estadio avançado, BCLC classe C ou em situações de progressão tumoral após terapias loco-regionais.⁴³ Ainda não são claras as recomendações para os doentes com Child-Pugh classe B.^{172,173} O lenvatinib, outro inibidor oral da tirosina quinase, também surgiu como uma alternativa eficaz e não inferior ao sorafenib.¹⁷⁴

A imunoterapia também pode ser uma opção a considerar como tratamento de segunda linha. Atualmente existem vários ensaios clínicos a decorrer sendo que o nivolumab apresenta os resultados mais promissores em doentes com CHC avançado.¹⁷⁵

11. Considerações finais

O CHC é uma neoplasia de alcance global. A sua incidência permanece elevada e continua a aumentar mundialmente, particularmente na Europa e na América do Norte devido ao impacto metabólico significativo na doença hepática nessas regiões. O CHC ocupa o terceiro lugar de mortes relacionadas com cancro e é a principal causa de morte em doentes com cirrose.

Na maioria dos casos, o CHC é o resultado de doença hepática subjacente bem definida sendo, portanto, passível de prevenção. A deteção precoce de CHC através da implementação de um programa de rastreio permite a aplicação de um tratamento potencialmente curativo e aumentar a sobrevida global.

A cirurgia permanece o pilar fundamental no tratamento do CHC, sendo capaz de oferecer tanto a cura, em doentes selecionados, como o prolongamento da sobrevida.

As indicações para a ressecção cirúrgica, a expansão dos critérios do TH e os avanços na terapêutica loco-regional têm sofrido alterações ao longo do tempo, fruto de resultados promissores de ensaios clínicos bem sucedidos. Atualmente, independentemente do estadió de CHC ao diagnóstico, os doentes têm ao seu dispor uma maior variedade de tratamentos eficazes.

A alocação do tratamento do CHC depende de inúmeros fatores e requer uma avaliação cuidadosa por uma equipa multidisciplinar. Esses fatores incluem, principalmente, o tamanho, o número, a localização e extensão tumoral, a função hepática, a avaliação do grau de HTP, o grau da doença hepática subjacente e as comorbilidades do doente.

A ressecção hepática permanece a primeira linha de tratamento em doentes não cirróticos com CHC solitário e sem invasão vascular ou em doentes com cirrose mínima ou bem compensada, sem sinais clinicamente significativos de HTP. A ressecção cirúrgica tem potencial curativo, no entanto, as taxas de recidiva permanecem elevadas, sendo necessário proceder a esforços adicionais de investigação para mitigar esta característica. O tratamento com recurso a terapias loco-regionais demonstrou ser eficaz em prolongar a taxa de sobrevida após recidiva intra-hepática, enquanto que o tratamento adjuvante não se revelou eficaz na prevenção da recidiva. A inclusão nas guidelines de novos critérios de ressecabilidade poderá estar para breve. A eficácia limitada de tratamentos alternativos e a recente observação de resultados promissores de ressecções hepáticas em doentes altamente selecionados tem suscitado um grande interesse na expansão dos critérios de ressecabilidade. Os doentes altamente selecionados incluem doentes com elevado estadió tumoral, CHC multifocal e presença de HTP clinicamente manifestada.

Mais recentemente, a ressecção hepática por cirurgia minimamente invasiva tornou-se uma opção de tratamento importante. Os ensaios clínicos demonstraram que se trata de um procedimento seguro e com uma sobrevida global semelhante, ou até superior, à alcançada através

de resseção por via laparotômica. Demonstram igualmente que pode ser uma forma de tratamento eficaz em situações de recidiva tumoral. Os autores acreditam que a resseção assistida por robótica continuará a ter um papel relevante no futuro da cirurgia hepática, todavia ainda carece de estudos que demonstre os resultados oncológicos a longo prazo.

O TH está indicado em doentes que não são candidatos a tratamento curativo através da resseção cirúrgica e é o único tratamento que confere, simultaneamente, tanto a cura da doença neoplásica como a cura da doença hepática subjacente. O TH é o tratamento de escolha em doentes com cirrose descompensada e/ ou com HTP clinicamente significativa. Os critérios de Milão continuam a ser os mais utilizados pelos centros de referência e servem de comparação em ensaios que desafiam estender os critérios já definidos com o objetivo de aumentar o número de doentes alocados ao TH. Existem atualmente vários estudos que demonstraram resultados igualmente satisfatórios em doentes com critérios que ultrapassam os critérios formalmente estipulados. O tratamento em ponte, o *downstaging* e o *downsizing* tumoral para critérios aceitáveis através de terapias loco-regionais revelou-se eficaz. As taxas de recidiva após TH são inferiores às alcançadas por resseção hepática, porém, a grande limitação do TH é a escassez de dados.

O tratamento cirúrgico de CHC permanece como tratamento padrão em doentes com CHC. A sua complexidade requer uma equipa multidisciplinar altamente experiente para alcançar resultados satisfatórios. Ao longo das últimas décadas, os avanços na técnica cirúrgica, o aperfeiçoamento da gestão peri-operatória e de ferramentas capazes de aprimorar os sistemas de estadiamento, permitiram potencializar um tratamento mais individualizado ao doente. No entanto, melhorias adicionais na sobrevida oncológica exigirão, provavelmente, a integração de tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos e melhores opções de tratamentos locais e sistémicos no pré e pós-operatório.

12. Referências Bibliográficas

1. Lafaro KJ, Demirjian AN, Pawlik TM. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2015;24(1):1–17.
2. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391(10127):1301–1314.
3. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1459–1544.
4. Attwa MH, El-Etreby SA. Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015;7(12):1632–1651.
5. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2019;16(10):589–604.
6. Madkhali AA, Fadel ZT, Aljiffry MM, Hassanain MM. Surgical Treatment for Hepatocellular Carcinoma. *Saudi J Gastroenterol* 2015;21(1):11–17.
7. Chang SK, Tay CW, Shen L, Iyer SG, Kow AW, Madhavan K. Long-Term Oncological Safety of Minimally Invasive Hepatectomy in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Case-Control Study. *Ann Acad Med Singap* 2016;45(3):91–97.
8. Sotiropoulos GC, Prodromidou A, Kostakis ID, Machairas N. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. *Updates Surg* 2017;69(3):291–311.
9. Chen J, Li H, Liu F, Li B, Wei Y. Surgical outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma for various resection extent. *Medicine (Baltimore)* [Internet] 2017 [cited 2021 Mar 13];96(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5371500/>
10. Takahara T, Wakabayashi G, Beppu T, et al. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22(10):721–727.
11. Grandhi MS, Kim AK, Ronnekleiv-Kelly SM, Kamel IR, Ghasebeh MA, Pawlik TM. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment. *Surg Oncol* 2016;25(2):74–85.
12. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017;3(12):1683–1691.
13. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142(6):1264–1273.e1.
14. White DL, Thrift AP, Kanwal F, Davila J, El-Serag HB. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in All 50 United States, From 2000 Through 2012. *Gastroenterology* 2017;152(4):812–820.e5.
15. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893–2917.
16. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365(12):1118–1127.
17. Degasperis E, Colombo M. Distinctive features of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(2):156–164.
18. Kikuchi L, Oliveira CP, Carrilho FJ. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int* 2014;2014:106247.
19. Makarova-Rusher OV, Altekruse SF, McNeel TS, et al. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer* 2016;122(11):1757–1765.
20. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30(1):3–16.
21. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43(6):1303–1310.

22. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2019;156(2):477-491.e1.
23. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol* 2013;47 Suppl:S2-6.
24. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424.
25. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis* 2015;19(2):223–238.
26. Chen C-J, Yang H-I, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295(1):65–73.
27. Molla S, Munshea A, Nibret E. Seroprevalence of hepatitis B surface antigen and anti HCV antibody and its associated risk factors among pregnant women attending maternity ward of Felege Hiwot Referral Hospital, northwest Ethiopia: a cross-sectional study. *Viral J* 2015;12:204.
28. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000;31(3):777–782.
29. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2010;96:3–1383.
30. McKillop IH, Schrum LW. Role of alcohol in liver carcinogenesis. *Semin Liver Dis* 2009;29(2):222–232.
31. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, et al. Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort. *Ann Oncol* 2013;24(9):2449–2455.
32. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991;350(6317):427–428.
33. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42(2):218–224.
34. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev* 2017;26(5):368–377.
35. Simon TG, Ma Y, Ludvigsson JF, et al. Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncol* 2018;4(12):1683–1690.
36. Chang M-H, You S-L, Chen C-J, et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology* 2016;151(3):472-480.e1.
37. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. *Wkly Epidemiol Rec* 2017;92(27):369–392.
38. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158(5 Pt 1):329–337.
39. Prasad V, Lenzer J, Newman DH. Why cancer screening has never been shown to “save lives”--and what we can do about it. *BMJ* 2016;352:h6080.
40. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11(4):e1001624.
41. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67(1):358–380.
42. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56(4):908–943.
43. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice

Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182–236.

44. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16(1):132–137.
45. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48(2):251–259.
46. Simmons O, Fetzner DT, Yokoo T, et al. Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(1):169–177.
47. Singal AG, Nehra M, Adams-Huet B, et al. Detection of hepatocellular carcinoma at advanced stages among patients in the HALT-C trial: where did surveillance fail? *Am J Gastroenterol* 2013;108(3):425–432.
48. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154(6):1706–1718.e1.
49. Yuen MF, Cheng CC, Laufer JJ, Lam SK, Ooi CG, Lai CL. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000;31(2):330–335.
50. Sun VC-Y, Sarna L. Symptom Management in Hepatocellular Carcinoma. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12(5):759–766.
51. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma - PubMed [Internet]. [cited 2021 Mar 30];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17230611/>
52. Luo J-C, Hwang S-J, Wu J-C, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology* 2002;49(47):1315–1319.
53. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020–1022.
54. Khalili K, Kim TK, Jang H-J, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011;54(4):723–728.
55. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47(1):97–104.
56. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59(5):638–644.
57. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93–99.
58. Pol CB van der, Lim CS, Sirlin CB, et al. Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System in Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of Hepatocellular Carcinoma or Overall Malignancy-A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019;156(4):976–986.
59. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329–338.
60. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56(4):918–928.
61. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998;28(3):751–755.
62. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC

cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17(6):1471–1474.

63. Forner A, Reig ME, Lope CR de, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010;30(1):61–74.

64. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30(6):1434–1440.

65. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42(5):1208–1236.

66. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63(3):827–838.

67. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009;49(3):851–859.

68. Ertle J, Dechêne A, Sowa J-P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011;128(10):2436–2443.

69. Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg* 2005;92(2):198–202.

70. Zhong J, Ke Y, Gong W, et al. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2014;260(2):329–340.

71. E B, G P, S T, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis [Internet]. *The British journal of surgery*. 2012 [cited 2021 Mar 11];99(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22508371/>

72. Ng KK, Vauthey J-N, Pawlik TM, et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. *Ann Surg Oncol* 2005;12(5):364–373.

73. Yin L, Li H, Li A-J, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *J Hepatol* 2014;61(1):82–88.

74. Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004;10(2 Suppl 1):S46–52.

75. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2015;62(2):440–451.

76. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg* 2009;250(6):922–928.

77. Asiyanbola B, Chang D, Gleisner AL, et al. Operative mortality after hepatic resection: are literature-based rates broadly applicable? *J Gastrointest Surg* 2008;12(5):842–851.

78. Page AJ, Cosgrove DC, Philosophe B, Pawlik TM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis, management, and prognosis. *Surg Oncol Clin N Am* 2014;23(2):289–311.

79. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646–649.

80. Donadon M, Costa G, Cimino M, et al. Safe hepatectomy selection criteria for hepatocellular carcinoma patients: a validation of 336 consecutive hepatectomies. The BILCHE score. *World J Surg* 2015;39(1):237–243.

81. Delis SG, Bakoyiannis A, Biliatis I, Athanassiou K, Tassopoulos N, Dervenis C. Model for end-stage liver disease (MELD) score, as a prognostic factor for post-operative morbidity and mortality in cirrhotic patients, undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2009;11(4):351–357.

82. Citterio D, Facciorusso A, Sposito C, Rota R, Bhoori S, Mazzaferro V. Hierarchic Interaction of Factors Associated With Liver Decompensation After Resection for Hepatocellular Carcinoma.

JAMA Surg 2016;151(9):846–853.

83. Leung U, Simpson AL, Araujo RLC, et al. Remnant growth rate after portal vein embolization is a good early predictor of post-hepatectomy liver failure. *J Am Coll Surg* 2014;219(4):620–630.

84. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997;26(5):1176–1181.

85. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61(2):526–536.

86. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111(4):1018–1022.

87. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134(7):1908–1916.

88. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey J-N, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005;11(9):1086–1092.

89. Wang B-W, Mok K-T, Liu S-I, et al. Is hepatectomy beneficial in the treatment of multinodular hepatocellular carcinoma? *J Formos Med Assoc* 2008;107(8):616–626.

90. Chen X, Zhang B, Yin X, Ren Z, Qiu S, Zhou J. Lipiodolized transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients after curative resection. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(5):773–781.

91. Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection: a randomized controlled trial - PubMed [Internet]. [cited 2021 Mar 30]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20602260/>

92. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25(2):181–200.

93. Poon RTP, Lau C, Pang R, Ng KK, Yuen J, Fan ST. High serum vascular endothelial growth factor levels predict poor prognosis after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: importance of tumor biomarker in ablative therapies. *Ann Surg Oncol* 2007;14(6):1835–1845.

94. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37(2):429–442.

95. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38(2):200–207.

96. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers. *Hepatology* 2013;57(4):1426–1435.

97. Ai J, Li J, Chen J, Bie P, Wang S, Zheng S. Feasibility and safety of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma with a tumor size of 5-10 cm. *PLoS One* 2013;8(8):e72328.

98. Nakahira S, Takeda Y, Katsura Y, Kato T, Hatanaka N, Tamura S. Laparoscopic left hepatectomy with tumor thrombectomy in patients with hepatocellular carcinoma concomitant with advanced portal vein tumor thrombus. *Surg Endosc* 2014;28(12):3505.

99. Cipriani F, Fantini C, Ratti F, et al. Laparoscopic liver resections for hepatocellular carcinoma. Can we extend the surgical indication in cirrhotic patients? *Surg Endosc* 2018;32(2):617–626.

100. Tang CN, Tsui KK, Ha JPY, Yang GPY, Li MKW. A single-centre experience of 40 laparoscopic liver resections. *Hong Kong Med J* 2006;12(6):419–425.

101. Bazin JE, Gillart T, Rasson P, Conio N, Aigouy L, Schoeffler P. Haemodynamic conditions enhancing gas embolism after venous injury during laparoscopy: a study in pigs. *Br J Anaesth* 1997;78(5):570–575.

102. Chen J, Bai T, Zhang Y, et al. The safety and efficacy of laparoscopic and open hepatectomy in hepatocellular carcinoma patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Int J Clin Exp Med*

2015;8(11):20679–20689.

103. Cheung TT, Dai WC, Tsang SHY, et al. Pure Laparoscopic Hepatectomy Versus Open Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in 110 Patients With Liver Cirrhosis: A Propensity Analysis at a Single Center. *Ann Surg* 2016;264(4):612–620.

104. Mirnezami R, Mirnezami AH, Chandrakumaran K, et al. Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatic resection: systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2011;13(5):295–308.

105. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2003;237(6):860–869; discussion 869–870.

106. Milsom JW, Böhm B, Hammerhofer KA, Fazio V, Steiger E, Elson P. A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998;187(1):46–54; discussion 54–55.

107. Kanazawa A, Tsukamoto T, Shimizu S, et al. Impact of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma with F4-liver cirrhosis. *Surg Endosc* 2013;27(7):2592–2597.

108. Belli G, Fantini C, D'Agostino A, et al. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with histologically proven cirrhosis: short- and middle-term results. *Surg Endosc* 2007;21(11):2004–2011.

109. Tranchart H, Di Giuro G, Lainas P, et al. Laparoscopic resection for hepatocellular carcinoma: a matched-pair comparative study. *Surg Endosc* 2010;24(5):1170–1176.

110. Tsung A, Geller DA, Sukato DC, et al. Robotic versus laparoscopic hepatectomy: a matched comparison. *Ann Surg* 2014;259(3):549–555.

111. Lai ECH, Tang CN. Long-term Survival Analysis of Robotic Versus Conventional Laparoscopic Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: A Comparative Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016;26(2):162–166.

112. Chan A, Kow A, Hibi T, Di Benedetto F, Serrablo A. Liver resection in Cirrhotic liver: Are there any limits? *International Journal of Surgery* 2020;82:109–114.

113. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379(9822):1245–1255.

114. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):693–699.

115. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S44–57.

116. Predictive factors for extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation - PubMed [Internet]. [cited 2021 Mar 31];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27107252/>

117. Deshpande R, Hirose R, Mulligan D. Liver allocation and distribution: time for a change. *Curr Opin Organ Transplant* 2017;22(2):162–168.

118. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50(1):123–128.

119. Rahimi RS, Trotter JF. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and treatment options for recurrence. *Ann Gastroenterol* 2015;28(3):323–330.

120. Kollmann D, Selzner N, Selzner M. Bridging to liver transplantation in HCC patients. *Langenbecks Arch Surg* 2017;402(6):863–871.

121. Sandroussi C, Dawson LA, Lee M, et al. Radiotherapy as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2010;23(3):299–306.

122. Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl* 2015;21(9):1142–1152.

123. Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015;61(6):1968–1977.

124. Bova V, Miraglia R, Maruzzelli L, Vizzini GB, Luca A. Predictive factors of downstaging of

hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria treated with intra-arterial therapies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36(2):433–439.

125. Takayasu K, Arii S, Kudo M, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 2012;56(4):886–892.

126. Merani S, Majno P, Kneteman NM, et al. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2011;55(4):814–819.

127. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transpl* 2014;20(8):945–951.

128. Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol* 2000;31(4):302–308.

129. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007;7(11):2587–2596.

130. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33(6):1394–1403.

131. Zeair S, Rajchert J, Stasiuk R, et al. Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Ann Transplant* 2019;24:499–505.

132. Filgueira NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Risk factors, screening and clinical presentation. *World J Hepatol* 2019;11(3):261–272.

133. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001;33(5):1073–1079.

134. Schlachterman A, Craft WW, Hilgenfeldt E, Mitra A, Cabrera R. Current and future treatments for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015;21(28):8478–8491.

135. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005;103(6):1201–1209.

136. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197(1):101–108.

137. Pompili M, De Matthaeis N, Saviano A, et al. Single hepatocellular carcinoma smaller than 2 cm: are ethanol injection and radiofrequency ablation equally effective? *Anticancer Res* 2015;35(1):325–332.

138. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52(3):380–388.

139. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49(2):453–459.

140. Huo TI, Huang YH, Wu JC, Lee PC, Chang FY, Lee SD. Comparison of percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38(7):770–778.

141. Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57(4):794–802.

142. Chen M-S, Li J-Q, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243(3):321–328.

143. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with

cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234(3):961–967.

144. Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S159–166.

145. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47(1):82–89.

146. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59(2):300–307.

147. Ke S, Ding X-M, Qian X-J, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma sized > 3 and ≤ 5 cm: Is ablative margin of more than 1 cm justified? *World J Gastroenterol* 2013;19(42):7389–7398.

148. Lee DH, Lee JM, Lee JY, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as first-line treatment: long-term results and prognostic factors in 162 patients with cirrhosis. *Radiology* 2014;270(3):900–909.

149. Shiina S, Tateishi R, Arano T, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012;107(4):569–577; quiz 578.

150. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1344–1354.

151. Yu NC, Lu DSK, Raman SS, et al. Hepatocellular carcinoma: microwave ablation with multiple straight and loop antenna clusters--pilot comparison with pathologic findings. *Radiology* 2006;239(1):269–275.

152. Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanusi G, Collaborative Italian Group using AMICA system. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35(4):868–874.

153. Di Costanzo GG, Tortora R, D'Adamo G, et al. Radiofrequency ablation versus laser ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30(3):559–565.

154. Francica G, Petrolati A, Di Stasio E, Pacella S, Stasi R, Pacella CM. Effectiveness, safety, and local progression after percutaneous laser ablation for hepatocellular carcinoma nodules up to 4 cm are not affected by tumor location. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(6):1393–1401.

155. Kim R, Kang TW, Cha DI, et al. Percutaneous cryoablation for perivascular hepatocellular carcinoma: Therapeutic efficacy and vascular complications. *Eur Radiol* 2019;29(2):654–662.

156. Sheen AJ, Siriwardena AK. The end of cryotherapy for the treatment of nonresectable hepatic tumors? *Ann Surg Oncol* 2005;12(3):202–204.

157. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, Nicolas Vauthey J, Vallone P. Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Cancer in 110 Patients With Cirrhosis. *Ann Surg* 2000;232(3):381–391.

158. Chan ACY, Chok KSH, Yuen WK, et al. Impact of antiviral therapy on the survival of patients after major hepatectomy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2011;146(6):675–681.

159. Singal AK, Freeman DH, Anand BS. Meta-analysis: interferon improves outcomes following ablation or resection of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(7):851–858.

160. Poon RTP. Significance of viral status on prognosis after resection of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;47(5):630–631.

161. Santopaolo F, Lenci I, Milana M, Manzia TM, Baiocchi L. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Where do we stand? *World J Gastroenterol* 2019;25(21):2591–2602.

162. Wang H-L, Mo D-C, Zhong J-H, et al. Systematic review of treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma: Salvage liver transplantation or curative locoregional therapy. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(8):e14498.

163. Chan ACY, Poon RTP, Cheung TT, et al. Survival analysis of re-resection versus radiofrequency ablation for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2012;36(1):151–156.
164. Roayaie S, Bassi D, Tarchi P, Labow D, Schwartz M. Second hepatic resection for recurrent hepatocellular cancer: a Western experience. *J Hepatol* 2011;55(2):346–350.
165. Marín-Hargreaves G, Azoulay D, Bismuth H. Hepatocellular carcinoma: surgical indications and results. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47(1):13–27.
166. Zhou Y, Sui C, Li B, et al. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: a local experience and a systematic review. *World J Surg Oncol* 2010;8:55.
167. Gbolahan OB, Schacht MA, Beckley EW, LaRoche TP, O’Neil BH, Pyko M. Locoregional and systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2017;8(2):215–228.
168. Lam CM, Lo CM, Yuen WK, Liu CL, Fan ST. Prolonged survival in selected patients following surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1998;85(9):1198–1200.
169. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA* 2010;304(19):2154–2160.
170. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(1):25–34.
171. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378–390.
172. Bteich F, Di Bisceglie AM. Current and Future Systemic Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2019;15(5):266–272.
173. Ganten TM, Stauber RE, Schott E, et al. Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma-Results of the Observational INSIGHT Study. *Clin Cancer Res* 2017;23(19):5720–5728.
174. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10126):1163–1173.
175. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389(10088):2492–2502.

13. Apêndice

Figuras

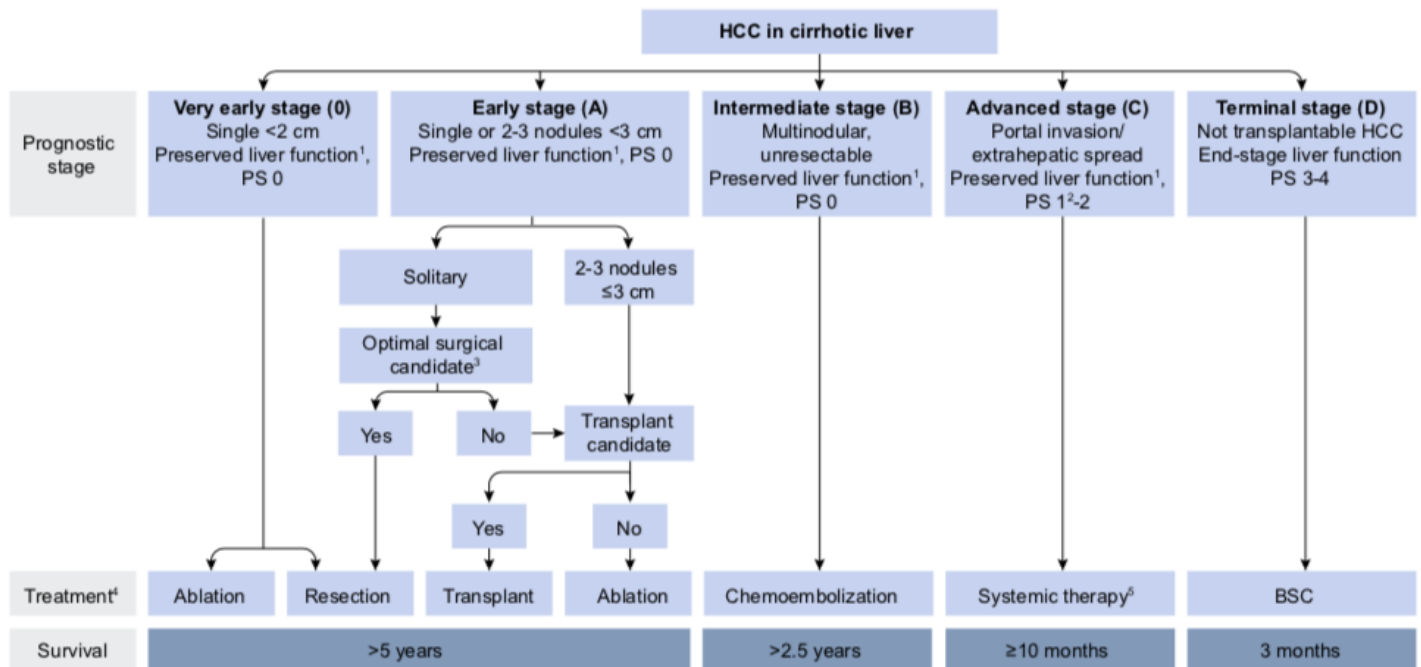


Figura 1: Estadiamento e tratamento de acordo com o sistema BCLC

Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69(1):182-236.

Tabelas

Tabela I: Classificação de Child-Pugh da severidade da hepatopatia

Clinical and Lab Criteria	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild to moderate (grade 1 or 2)	Severe (grade 3 or 4)
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time			
Seconds prolonged	<4	4-6	>6
International normalized ratio	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Child-Turcotte-Pugh Class obtained by adding score for each parameter (total points) Class A = 5 to 6 points (least severe liver disease) Class B = 7 to 9 points (moderately severe liver disease) Class C = 10 to 15 points (most severe liver disease)			

Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973;60:646-9.